Aus dem Institut für gerichtl. u. soziale Medizin der Martin-Luther-Universität zu Halle a. S. (Direktor: Prof. Dr. Schrader) und dem Staatl. Gesundheitsamt Merseburg (Leiter: Med. Rat Dr. Doepner)

Beitrag über den Erbgang der Blutuntergruppen A_1 und A_2

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der hohen medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Robert Schmitz
aus München-Gladbach

1937

Gedruckt in der Merseburger Druck- und Verlagsanstalt

1. Berichterstatter: Dr. med. habil. Ponsold
2. Berichterstatter: Professor Dr. Schrader

Mündliche Prüfung: 25. Juni 1937

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die ursprüngliche klassische Einteilung der Blutgruppen nach Landsteiner in die Typen A, B, O und AB ist dahin erweitert worden, daß die Gruppe A wieder in zwei verschiedene Typen aufgeteilt worden ist, die als unabhängige Blutgruppen betrachtet werden können. Diese beiden Untergruppen werden mit A_1 und A_2 bezeichnet.

Gemeinsam ist diesen beiden Gruppen die Ausstattung mit einem Rezeptor, der das im B- und O-Serum sich findende Agglutinin Anti-A oder a bindet, und die aus dieser Bindungsfähigkeit sich ergebende Agglutinabilität im Anti-A-Serum. Die Größe der Bindungsfähigkeit mit Anti-A ist bei beiden Gruppen nicht gleich. Der Unterschied ist hauptsächlich durch diese Eigenart bedingt, also quantitativ. Der Rezeptor A_1 ist bedeutend stärker als der Rezeptor A_2; A_1 vermag mehr Anti-A zu binden als A_2. Die Frage, ob und worin ein qualitativer Unterschied der beiden Gruppen besteht, ist noch nicht völlig geklärt. Thomsen nimmt an, daß er im Bau der Rezeptor-Apparatur liegt, und daß aus dieser qualitativen Verschiedenheit das quantitativ verschiedene Bindungsvermögen zu erklären ist.

Die Bearbeitung der Frage, ob den qualitativ verschiedenen Blutgruppen A_1 und A_2 entsprechende spezifische Agglutinine Anti-A_1 bzw. Anti-A_2 gegenüberstehen, hat noch zu keinem eindeutigen Ergebnis geführt. Die Versuche von F. Hahn, ein spezifisches Agglutinin durch Immunisierung von Meerschweinchen mit A_1- und A_2-Blut zu erzeugen, haben einen Erfolg nicht gebracht. Worsaae nimmt dagegen an, daß im Anti-A mehrere Fraktionen vorhanden sind; eine Fraktion, die mit a bezeichnet wird, zeigt eine große Affinität sowohl zu A_1 wie zu A_2. Eine zweite Fraktion a_1 — dagegen wird nur von A_1 gebunden. Auf

Grund dieser Annahme baut v. Dungern und Hirszfeld eine Methode auf, die zur Diagnostizierung der Blutuntergruppen A_1 und A_2 dient, die sogenannte v. Dungern - Hirszfeld - Probe. A_2-Blut bindet nur a, a_1 bleibt frei und ist fähig, durch Bindung mit dem Rezeptor A_1 eine Agglutination nur des A_1-Blutes hervorzurufen.

Die Diagnose bei den Untersuchungen von Wolff - Jonsson, Worsaae und Friedenreich über A_1 und A_2 wurde ausschließlich gestellt auf Grund der v. Dungern-Hirszfeld-Probe, d. h. durch Arbeiten mit den absorbierten Seren a und a_1. Wolff-Jonsson und Worsaae stellten fest, daß die auf dem rein quantitativen Unterschied der Blutgruppen A_1 und A_2 aufgebaute Methode nach v. Dungern - Hirszfeld bei Erwachsenen und größeren Kindern zu eindeutigen Ergebnissen führte, dagegen nicht bei Neugeborenen. Dort trat eine scharfe Sonderung nicht ein, und Worsaae stellt bei Säuglingen nicht selten Grenzfälle von A_1 und A_2 fest. Der quantitative Unterschied, d. h. das bedeutend stärkere Bindungsvermögen des Rezeptors A_1, ist bei Neugeborenen noch nicht völlig ausgebildet. Wolff-Jonsson, die an 1800 Einzelfällen der Bevölkerung Schwedens Untersuchungen anstellten, lassen aus diesem Grunde Fälle bei Kindern unter $^1/_2$ Jahr unberücksichtigt. Bei allen anderen Fällen haben sie eine scharfe Sonderung der beiden Untergruppen feststellen und eine einwandfreie Diagnose stellen können. Übergangsformen zwischen A_1 und A_2 sind ganz selten gefunden worden.

Für die Beurteilung des Erbganges der Blutuntergruppen A_1 und A_2 liegt verhältnismäßig wenig Familien-Material vor. Die Arbeiten von Friedenreich und Zacho, der 103 A-Familien, und von Thomson, der den Stammbaum einer Familie von 4 Generationen untersuchte, zeigen ohne Ausnahme einen dominanten Ergang von A_1 über A_2. In einer dritten Arbeit dagegen stellen Wiener und Rothberg bei Untersuchungen an 89 A-Familien in 2 Fällen 3 Ausnahmen fest. Bei der Arbeit von Wiener und Rothberg ist zu bemerken, daß auch eine Ausnahme des Erbgangs der klassischen Blutgruppen vorliegt.

Die bei allen Untersuchungen verwandte v. Dungern-Hirszfeld-Probe ist, wenn man Fehlerquellen möglichst ausschalten

will, für Reihenuntersuchungen in großem Umfange wenig geeignet. Die Herstellung und Beschaffung der absorbierten Seren sowie deren begrenzte Haltbarkeit bedingen erhebliche Schwierigkeiten. Versuche zur Vereinfachung der Methodik, um vor allem an größerem Material den Erbgang zu klären, führten zu dem Mikroabsorptionsverfahren von Ponsold.

Diese Methode wird folgendermaßen durchgeführt:

Die Absorption des Agglutinin Anti-A wird in Glas-Kapillarröhrchen von geringer Weite und Dicke vorgenommen bei Verwendung eines beliebigen Anti-A-Serums. Dieses beliebige Anti-A-Serum wird zusammengebracht mit einer bestimmten Menge der durch Zentrifugieren gewonnenen Blutkörperchen des zu untersuchenden Blutes. Man hat die Möglichkeit, im Glas-Kapillarröhrchen die Menge der zugesetzten Blutkörperchen und des Anti-A-Serums genau zu messen. Man setzt dem Serum des gleiche Volumen Blutkörperchen zu. Das Serum ist zwar schon abgesättigt bei einer wesentlich geringeren Menge, A_1 bei $^1/_5$ des Serums und A_2 bei $^1/_4$ der Menge des Serums. Eine Überabsorption*) tritt jedoch bei gleichen Mengen noch nicht ein. Nach Zusatz der Blutkörperchen läßt man den Inhalt des Kapillarröhrchens mehrmals hin und her fließen, um eine gleichmäßige Verteilung zu erreichen. Die Absorption ist nach 5 Minuten bei deutlich erkennbarer Agglutination vollendet. Die Kapillare wird zugeschmolzen und zentrifugiert. Das absorbierte Serum wird nun ausgewertet, qualitativ und makroskopisch.

Das absorbierte Serum wird auf einen Objektträger ausgeblasen und es wird ein Tropfen einer 1—3 % Aufschwemmung von A-Blut, und zwar von Test-Blut der Untergruppe A_1 beigefügt. Bleibt Agglutination aus, so bedeutet das eine vollständige Absorption des Anti-A. Der Rezeptor der Blutkörperchen des zu untersuchenden A-Blutes muß stark bindungsfähig gewesen sein. Es handelt sich in diesem Falle also um die Untergruppe A_1. Tritt Agglutination ein, war die Bindungsfähigkeit gering, es war also kein A_1-Blut. Demnach keine Agglutination bedeutet A_1, Agglutination bedeutet A_2.

*) Überabsorption = unspezifische Erschöpfung des Serums durch Zusatz von relativ überreichlichen Absorptions-Blutkörperchenmengen.

Diese Technik hat verschiedene Vorteile, nämlich 1. wird nur eine geringe Menge Blut benötigt, 2. wird ein beliebiges Anti-A-Serum benutzt und 3. wird durch das Glas-Kapillarröhrchen eine Überabsorption bzw. eine unvollständige Absorption verhindert. Das Glas-Kapillarröhrchen ermöglicht es, die Menge der Blutkörperchen genau einzustellen, da man beim Zusetzen der Blutkörperchen in der Lage ist, den Stand der Agglutination zu beobachten, und dabei genau feststellen kann, bei welcher letzt zugesetzten Menge die Agglutination ausbleibt. Für eine umfangreiche Reihenuntersuchung ist auch von Bedeutung, daß die Dauer der Absorption nur wenige Minuten beansprucht und dadurch die Dauer der Gesamtuntersuchung wesentlich abgekürzt ist.

Eigene Untersuchungen

Das in dieser Untersuchung mitgeteilte Material ist einheitlich und besteht aus vollständigen Familien-Fällen, d. h. der Vater, die Mutter mit einem, in wenigen Fällen auch mehreren Kindern. 188 Einzel-Fälle sind untersucht worden, und zwar handelt es sich um 58 Familien mit 72 Kindern. Alle Fälle wurden vollständig untersucht auf ihre klassischen Blutgruppen und die Blutuntergruppen A_1 und A_2.

Die Blutproben sind ausschließlich selbst entnommen worden und verteilen sich auf den gesamten Landkreis Merseburg. Durch meine Tätigkeit als beamteter Arzt am Staatlichen Gesundheitsamt zu Merseburg wurde es möglich, mir das Material zu beschaffen, und zwar hauptsächlich durch Schuluntersuchungen, Untersuchungen kinderreicher Familien und durch die umfangreiche Fürsorge-Tätigkeit. Ein großer Vorteil betreffs Ausschließung etwaiger Fehlerquellen war, daß es sich immer um frische Blutproben handelte, die unmittelbar nach Entnahme untersucht wurden. Unter den Erwachsenen sind alle Altersklassen zwischen 25 und 65 Jahren, hauptsächlich zwischen 25 und 45 Jahren, vertreten. Der weitaus größte Teil der Kinder befand sich im schulpflichtigen Alter von 6 bis 14 Jahren. Unter 3 Jahren ist kein Kind untersucht worden.

Die klassischen Blutgruppen wurden bestimmt nach dem Kapillarverfahren nach Ponsold, die Blutuntergruppen A_1 und A_2 nach dem Mikroabsorptionsverfahren nach Ponsold. Das erforderliche Test-Anti-A- und -Anti-B-Serum sowie A_1-Test-Blut wurde mir in frischem Zustande vom Institut für gerichtliche Medizin der Martin-Luther-Universität zu Halle/Saale zur Verfügung gestellt.

Unter den 188 Fällen waren 95 A-Fälle, die auf ihre Untergruppen untersucht wurden. Die Diagnose wurde in allen Fällen einwandfrei und unzweideutig gestellt. Fälle, bei denen zwar eine schwache Agglutination nach Ablauf einer gewissen Zeit — 3 bis 4 Minuten — eintrat, jedoch äußerst schwach blieb, wurden trotz dieser makroskopisch kaum erkennbaren, ganz schwachen Agglutination doch als A_1 gewertet. Echte Übergangsfälle wurden nicht festgestellt.

In den Tabellen I und II wird die Verteilung des gesamten Materials auf ihre Blutgruppen hin, absolut und prozentual, wiedergegeben.

Tabelle I.

Absolute Werte.

Blutgruppe	Mutter	Kind	Vater	Erwachsene	Gesamtverteilung
O	21	28	22	43	71
A_1	20	24	18	38	62
A_2	6	6	6	12	18
B	7	8	7	14	22
A_1B	2	4	5	7	11
A_2B	2	2	0	2	4
	58	72	58	116	188

Tabelle II.

Prozentuale Werte.

Blutgruppe	Mutter	Kind	Vater	Erwachsene	Gesamtverteilung
O	36,2	38,9	37,9	37,1	37,8
A_1	34,5	33,3	31,1	32,8	33,0
A_2	10,3	8,3	10,3	10,3	9,6
B	12,0	11,1	12,0	12,0	11,7
A_1B	3,5	5,6	8,7	6,1	5,8
A_2B	3,5	2,8	—	1,7	2,1
	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Tabelle III und IV geben die Verteilung der Blutuntergruppen A_1, A_2, A_1B und A_2B bei 95 A-Fällen, absolut und prozentual, wieder.

Tabelle III.

Absolute Verteilung.

Blutuntergruppe	Mutter	Kind	Vater	Erwachsene	Gesamtverteilung	
A_1	20	24	18	38	62	73
A_1B	2	4	5	7	11	
A_2	6	6	6	12	18	22
A_2B	2	2	0	2	4	
	30	36	29	59	95	

Tabelle IV.

Prozentuale Verteilung.

Blut-untergruppe	Mutter	Kind	Vater	Erwachsene	Gesamt-verteilung	
A_1	66,7	66,7	62,1	64,4	65,3	76,9
A_1B	6,7	11,1	17,2	12,0	11,6	
A_2	20,0	16,7	20,7	20,3	18,9	23,1
A_2B	6,6	5,5	—	3,3	4,2	
	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	

Es zeigt sich, daß die Blutuntergruppe A_1 bedeutend überwiegt und ungefähr $^3/_4$ bis $^4/_5$ des gesamten A-Materials einnimmt.

Der Erbgang der Untergruppen konnte an 32 A- bzw. AB-Familien mit je einem und in einigen Fällen mehreren Kindern untersucht werden. Bei allen 32 Familien zeigte sich ohne Ausnahme ein dominanter Erbgang von A_1 über A_2. Die 32 untersuchten Familien ergaben in bezug auf ihre Blutgruppenzugehörigkeit folgendes Bild, woraus man klar den Erbgang erkennen kann.

Bei 5 Familien gehörten beide Eltern und die zugehörigen Kinder der Untergruppe A_1 an.

Bei 17 Familien, wo ein Elternteil der Untergruppe A_1, der andere Elternteil der Blutgruppe B oder O angehörte, besaßen die Kinder, die zur Blutgruppe A gehörten, ausschließlich die Untergruppe A_1.

Die übrigen 10 Familien hatten folgende Blutgruppenverteilung auf Eltern und Kinder.

Fam.	Vater	Mutter	Kind I	Kind II	Kind III
1	A_2	A_1	A_1		
2	A_1	A_2	A_1		
3	O	A_2	A_2	A_2	
4	A_2	B	A_2		
5	A_2	A_2	A_2		

Fam.	Vater	Mutter	Kind I	Kind II	Kind III
6	B	A_2	A_2		
7	B	A_2	A_2		
8	A_1	A_1B	A_1B	A_1B	A_1B
9	A_1B	A_2B	A_1B		
10	A_2	A_2B	A_2B	A_2B	

Welche Möglichkeiten bei einem dominanten Erbgang der Untergruppen A_1 über A_2 bestehen können und natürlich auch, welche nicht bestehen können, ersieht man aus folgender Übersicht (O. Thomson):

Eltern	Nachkommenschaft
$O \times A_1$	$O + A_1 + A_2$
$O \times A_2$	$O + A_2$
$O \times A_1B$	$A_1 + B$
$O \times A_2B$	$A_2 + B$
$A_1 \times A_1$	$O + A_1 + A_2$
$A_1 \times A_2$	$O + A_1 + A_2$
$A_2 \times A_2$	$O + A_2$
$A_1 \times B$	$O + A_1 + A_2 + B + A_1B + A_2B$
$A_2 \times B$	$O + A_2 + B + A_2B$
$A_1 \times A_1B$	$A_1 + B + A_1B + A_2B$
$A_1 \times A_2B$	$A_1 + A_2 + B + A_1B + A_2B$
$A_2 \times A_1B$	$A_1 + B + A_2B$
$A_2 \times A_2B$	$A_2 + B + A_2B$
$B \times A_1B$	$A_1 + B + A_1B$
$B \times A_2B$	$A_2 + B + A_2B$
$A_1B \times A_1B$	$A_1 + B + A_1B$
$A_1B \times A_2B$	$A_1 + B + A_1B + A_2B$
$A_2B \times A_2B$	$A_2 + B + A_2B$

Zusammenfassung

1. Ergebnis der eigenen Untersuchungen:
   Im Gebiet des Landkreises Merseburg wurden 58 Familien mit 188 Einzelfällen, darunter 32 A-Familien mit 95 A-Einzelfällen, untersucht.
2. Die Untersuchung wurde ausgeführt nach dem Mikroabsorptionsverfahren.
3. Die Feststellung der Untergruppe A_1, A_2, A_1B und A_2B konnte in allen Fällen getroffen werden.
4. Echte Übergangsfälle zwischen A_1 und A_2 wurden nicht festgestellt.
5. Die Blutuntergruppe A_1 nimmt 76,9 %, A_2 23,1 % des gesamten A-Materials ein.
6. Bei den 32 Familien war der Erbgang der Untergruppe A_1 über A_2 ohne Ausnahme dominant.

Zum Schluß gestatte ich mir, Herrn Dr. med. habil. Ponsold für die Anregung zu dieser Arbeit und ihre stete Förderung sowie Herrn Med.-Rat Dr. Doepner für seine Unterstützung und das meiner Arbeit entgegengebrachte Interesse meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Schrifttum

1. Friedenreich, V.: Klinische Wochenschrift 1936 B. IX S. 310—311. Über einen eigentümlichen A-Rezeptor-Typus und seine Erblichkeitsverhältnisse.

2. Friedenreich, V., und Zacho, A.: Zeitschrift für Rassenphysiologie 1931 B. IV S. 164.

3. Hahn, F.: Zeitschrift für Immunitätsforschung 1934 B. 83, H. 3/4. Über das Verhältnis der von Meerschweinchen gewonnenen Menschenblut-A_1- und A_2-Anti-Sera.

4. Hahn, F.: Klinische Wochenschrift 1934 B. IX S. 336/37. Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit des B-Merkmals zwischen der Blutgruppe A_1B und A_2B.

5. Hirszfeld: Konstitutionsserologie und Blutgruppenforschung. Erschienen Verlag Jul. Springer 1928.

6. Kohmann: Die praktische Verwertbarkeit des vereinfachten Absorptionsverfahren zur Bestimmung der Blutuntergruppen A_1 und A_2, im Druck befindliche Inaugural-Dissertation aus dem Institut für Gerichtl. Medizin in Halle (S.).

7. Ponsold, A.: Zeitschrift für gerichtliche Med. Art. 28. Ein Mikroabsorptionsverfahren zum Nachweis der Blutuntergruppen A_1 u. A_2.

8. Ponsold, A.: Münchner Mediz. Wochenschrift 1933 H. 41 S. 1594. Bestimmbarkeit der Blutgruppenzugehörigkeit an frischem Blut im Glas-Kapillarröhrchen.

9. Steffan, P.: Handbuch der Blutgruppenkunde, II. Teil S. 21. Thomsen: Die serologische Unterscheidung der zwei A-Gruppen.

10. Thomsen, O.: Zeitschrift für Rassenphysiologie 1932 S. 97. Untersuchungen über die Erblichkeit der Blutgruppen A_1 und A_2 in einem großen Geschlecht.

11. Wolff, E., und Jonsson, B.: Deutsche Zeitschrift für die gesamte gerichtliche Medizin B. 22 S. 965. Studium über die Untergruppe A_1 und A_2 unter besonderer Berücksichtigung der Paternitätsuntersuchung.

12. Wolff, E., und Jonsson, B.: Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica, Vol. XII, Fasc. I—II. Erfahrung mit der Anwendung der MN- und Vier-Gen-Theorie besonders in der Paternitätspraxis. Zugleich ein Beitrag zur Blutgruppenanalyse der schwedischen Bevölkerung.

13. Worsaae: Zeitschrift für Rassenhygiene 1935 B. 7, H. 4. Über die Blutkörperchenrezeptoren A_1 und A_2 bei Neugeborenen.

14. Zacho, A.: Zeitschrift für Rassenphysiologie 1936 B. 8, H. 1. Unverträglichkeit zwischen Blutproben von gleichem Bluttypus, beruhend auf dem Vorhandensein eines irregulären Agglutinins gegenüber einem bisher unbekannten Rezeptor.

Lebenslauf

Am 8. Juni 1909 wurde ich als Sohn des Justizrats Dr. jur. Josef Schmitz und seiner Ehefrau Auguste geb. Müller zu München-Gladbach geboren. Ostern 1929, nach bestandener Reifeprüfung an der Oberrealschule zu Neuß a. Rh., besuchte ich die Universitäten Heidelberg und Köln. In Heidelberg bestand ich im Oktober 1931 die medizinische Vorprüfung. Die klinischen Semester verbrachte ich an den Universitäten Heidelberg, München, Königsberg und zuletzt an der medizinischen Akademie in Düsseldorf. Im Februar 1935 bestand ich in Düsseldorf das medizinische Staatsexamen. Als Medizinalpraktikant arbeitete ich an der Inneren Abteilung des St.-Jürgen-Krankenhauses in Bremen, im pathologischen Institut in Bremen und zuletzt auf der geburtshilflich-chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Ratibor O./S. Am 1. März 1936 wurde ich als Arzt bestallt. Seit 1. Dezember 1936 bin ich als Hilfsarzt am Staatlichen Gesundheitsamt in Merseburg tätig.